

Fluctuations et régulation du volume cellulaire

Dans ce chapitre nous discutons la durée du cycle cellulaire et la décision d'une cellule de se diviser. Cela demande de connaître les valeurs moyennes des propriétés physiques et parfois les fluctuations autour de ces valeurs moyennes, mais aussi la manière dont la cellule mesure, sent ou régule son volume.

I. Comment une cellule mesure sa taille (volume) *Amedeo Shothen*

1. Mesure géométrique

L'article de *Harris et Thériot* mesure surface et volume de la bactérie *Colubacter crescentus*. La croissance du volume est exponentielle $\frac{dV}{dt} = \alpha V$ et la paroi est faite de peptidoglycane synthétisé en volume $\frac{dA}{dt} = \beta V$. Ce qui donne $V = V_0 e^{\alpha t}$ et $A = \frac{\beta}{\alpha} e^{\alpha t} + c$. Le rapport surface/volume $S = \frac{A}{V}$ relaxe alors exponentiellement vers une constante β/α , ce qui est bien observé.

Les auteurs changent la croissance de la surface avec une drogue Fosfomicine qui inhibe la synthèse : la longueur et le diamètre croissent mais S décroît.

Si la cellule se divise et fait créer des extrémités $1/2$ sphériques et cela augmente S et requiert un β plus grand. La création de la paroi implique 2 étapes : synthèse et incorporation. Le modèle pour le contrôle de la division : pendant la croissance, la synthèse est plus grande que l'incorporation et la cellule accumule du peptidoglycane. La cellule se divise quand elle a accumulé suffisamment de peptidoglycane pour former les extrémités.

Une autre mesure géométrique est donnée par la lettre S. Lombe, le modèle classique est que la cellule mesure sa taille et déclenche la mitose à partir du gradient de pomé. Plusieurs articles dont celui de *Ran et al* démontrent ce mécanisme et invoquent la protéine cdc2p qui se présente sous 3 formes : une forme corticale de concentration $\sigma_c = \frac{N_c}{V}$, une forme cytoplasmique de concentration $\frac{N}{V}$ et une troisième forme A_c modale où la protéine s'accumule dans le cortex sur une région de surface A_n qui croît moins vite que l'aire de la lettre. Quand la cellule croît, les auteurs écrivent les équations cinétiques suivantes

$$\frac{dN_c}{dt} = \beta \int A_c - \gamma N_c - \alpha \sigma_c A_n$$

$\frac{dN_n}{dt} = \alpha \sigma_c A_n - \eta N_n$ (on fait deux modèles équivalents)
 A l'état stationnaire, la densité dans la région nodale est $\sigma_n = \frac{N_n}{A_n} = \frac{\beta p}{\eta} \frac{1}{v/d + A_n} \approx \frac{\beta p}{\eta} \frac{A_c}{A_n}$. la densité de cdrlp

nodale est donc un proxy pour l'air de la cellule si $A_n \approx v/d$ et $v \ll d$. cette densité peut donc réguler le comportement du cycle cellulaire de la levure S. Pombe

2. Titration A modeo

Un exemple très simple de titration de protéines dans la bactérie E. coli pour réguler la réplication de l'ADN a été proposé dans un article ancien de Donachie (1968). L'idée est qu'un activateur de réplication de concentration constante s'accumule aux origines de réplication sur l'ADN (nombre fixe). La réplication se déclenche pour un nombre critique d'activateurs sur le site. L'activateur le plus probable est la protéine DnaA. Un mécanisme similaire a été proposé pour la formation de l'anneau de FlsZ qui induit la cytoonèse.

Ce modèle est basé sur l'accumulation d'activateurs (sur les origines de réplication) - Sompayrac et Mallick. Nous venons ci dessous un modèle de dilution d'inhibiteur en détail Zolotarev et al

II Titres, jours, addus

1. Mesure de la durée du cycle (jours)

La cellule est un timer si elle impose la durée du cycle cellulaire. Si à la même génération le volume est V_n à la naissance $V_{n+1} = V_n e^{k(ta + \xi_n)}$ où k est le taux de croissance ta la durée vivée du cycle ξ_n et ξ_n le bruit sur ce temps. On pose $x_n = \text{Log} \frac{V_n}{V_0}$ $x_{n+1} = x_n + kta - \text{Log} 2 + \xi_n$. En moyennes $\langle \xi_n \rangle = 0$ et pour que les cellules ne croissent pas de manière exponentielle $kta = \text{Log} 2$ soit $x_{n+1} = x_n + \xi_n$ et $x_n = x_0 + \sum_{i=0}^n \xi_i$ ($x_0 = 0$) si l'écart type de ξ_n est $\sigma = k\sigma_t$ ($\approx 0,22$) et si les bruits ne sont pas

corrélés entre les générations $\langle \Delta n \cdot \Delta n_0 \rangle = n \sigma^2$ ce qui veut dire que la variance de n augmente avec le nombre de générations. Le bruit de n a une distribution normale et le bruit de V_n une distribution log normale. Le volume moyen est $\langle V_n \rangle = V_0 e^{n \frac{\sigma^2}{2}}$ et la variance $\langle \Delta V_n^2 \rangle = V_0^2 e^{\sigma^2 n} [e^{n \sigma^2} - 1]$. Elles divergent si n est grand. Ho, Lin, Amin

2. Mesure de la taille (size)

Une cellule est un sizer si l'entrée dans la phase S se fait pour une taille bien déterminée. Le modèle que nous avons donné de la bactérie Caulobacter prévoit que la régulation se fait par l'axe de la cellule et la cellule mesure bien sa taille Harris. L'étude de Pan et al sur la levure S. Pombe mesure aussi la taille. Mais la mesure de taille n'est pas faite à la fin du cycle cellulaire et n'est en fait pas que la taille après la division cellulaire est indépendante de la taille initiale (au bruit près).

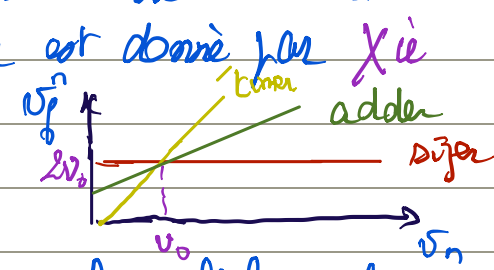
Un mécanisme de sizer implique que les petites cellules ont soit une durée de la phase G₂ plus longue soit un taux de croissance plus rapide Ginzberg et al. montrent en utilisant des drogues qui contrôlent le cycle cellulaire que les 2 effets existent. Les cellules plus petites à l'origine ont aussi un taux de croissance plus rapide au moins pour la phase G₂.

3. Addition de volume (adder)

Une autre stratégie (justifiée plus bien) est que la cellule peut ajouter à son volume initial une quantité fixe Δ $V_{n+1} = V_n + \Delta$. Si on pose $V_n = \Delta + u_n$, on trouve $u_{n+1} = u_n$. La cellule relaxe bien vers un volume bien défini $\Delta = V_n$ mais contrairement à la stratégie de mesure de taille. Le mécanisme d'addition de volume est observé pour de très nombreuses cellules solées. C'est le cas pour la levure des boulangers Boulard mais aussi pour des bactéries Campo, et des cellules eucaryotes Cadaret et al. et les archées Eun et al (Archaea H. Salarum)

Quand observe-t-on un adder ou un sizer? Les "adders" ont une régulation plus souple qui est utilisée quand la taille de la cellule se fait au milieu du cycle cellulaire à la transition G₂/S. Les sizers donnent une régulation plus stricte à la fin du cycle cellulaire. Le mécanisme adder est souvent observé pour les cellules

en culture alors que pour les cellules dans un tissu on observe souvent un mécanisme de size. Un exemple est donné par **Xie** et **Shoshit** dans l'épiderme de souris.



4. Régulation par la tension du noyau

Pour les cellules mammifères et notamment les cellules étalées sur une surface solide, une proposition est que la cellule mesure la taille où plus précisément la tension du noyau. L'article de **Aureille et al** étudie la sortie de la phase G_1 pour des cellules étalées sur une surface. Dans ces cellules le noyau est aplati, comme une galette et ils mesurent cet étirement par la hauteur du noyau sur la surface **R. Rollin**. Quand le volume de la cellule croît, le volume du noyau croît et sa tension augmente. On peut relâcher la tension en inhibant les myosines, (la cellule est moins confinée et la tension du noyau décroît) et comprimer la cellule pour confiner le noyau et augmenter sa tension. La tension de l'enveloppe nucléaire peut activer des facteurs de transcription et en particulier TEAD et AP1.

Ces facteurs de transcription sont activés parce que l'aplatissement du noyau fait entrer leurs activateurs $c-Jun$ et Yap dans le noyau de manière indépendante de la contractilité (en comprimant). Les facteurs de transcription AP1 et TEAD activent des gènes associés à la prolifération.

Avec **C. Cocea** et **R. Rollin**, nous avons repris le calcul présenté dans les cours précédents pour calculer la tension du noyau au cours de la croissance. Nous écrivons que la tension de la lamine varie comme $\sigma \approx k \frac{S - S^*}{S}$. A faible surface il n'y a pas de tension (les nucléaires) et S^* si $S > S^*$ la tension croît **Lomakin**. Le calcul de la durée de la phase G_1 est fait en supposant qu'il y a une tension critique. La cellule est confinée à une hauteur h . **figure**

La durée de la phase G_1 diminue avec le volume initial de la cellule.

Le confinement augmente la tension et cela diminue la durée de la phase G_1 . En traçant le volume final en fonction du volume initial on trouve un comportement ni additif ni linéaire mais il faudrait prendre en compte la croissance dans les phases S et G_2 .

Rg Nous avons considéré une croissance purement déterministe sans bruit.

5. Mécanismes cellulaires pour le modèle d'addition

2 modèles ont été proposés notamment par le groupe de Schothorn: dilution des inhibiteurs et accumulation des inducteurs. Nous discutons le modèle de dilution des inhibiteurs pour la levure bougeonnante. Soifer, Barber et al. Schrodler et al.

Le cycle de la levure est donné sur la figure Sofer. La cellule mère croît sans faire de bud jusqu'au point start. A ce point apparaît la cellule fille qui forme le bud. Pendant cette phase de croissance, la protéine Whi5 est en nombre α constant. Elle inhibe le régulateur du cycle cellulaire Clb3. Au cours de la croissance elle est diluée et quand sa concentration devient plus faible qu'une valeur critique C_b , l'inhibition s'arrête et le bud peut se former. Le volume de la cellule à l'apparition du bud est $V_m = \alpha$. Après l'apparition du bud, le volume de la cellule mère C_b reste constant (V_m), le bud croît. Un nombre y de molécules Whi5 est produit pendant cette phase de budding et à la fin du budding le volume du bud est $V_b = \gamma V_m$. Si on suppose que les protéines Whi5 se répartissent au hasard, le volume total est $(1+\gamma)V_m$ et le nombre de molécules dans le bud juste avant le détachement est $x' = (\alpha + y) \frac{\gamma}{1+\gamma}$.

Si à la génération i , le nombre de molécules dans la cellule mère est x_i à la génération $(i+1)$ ce nombre est $x_{i+1} = (\alpha + y) \frac{\gamma}{1+\gamma}$. Le volume de la mère à la génération $(i+1)$ est $V_m^{i+1} = \frac{(\alpha + y) \gamma}{1+\gamma}$. Le volume de la cellule à la génération $(i+1)$ est $(1+\gamma) C_b$. Or le volume initial

de la cellule à la génération $(i+1)$ V_m^{i+1} est le volume final du bud à la génération i $V_b^i = \frac{\gamma x_i}{1+\gamma}$. On trouve donc $V_b^{i+1} = V_m^{i+1} + \Delta$ avec $\Delta = \frac{\gamma y}{1+\gamma}$ qui C_b ne dépend pas de la génération. Sofer, Robert Amon. La condition pour que la cellule se comporte comme un adder

est que le nombre de molécules de Whi5 synthétisées après le début du budding est constant (avec éventuellement du bruit comme nous le verrons ensuite). Dans ce cas, on trouve bien un modèle d'addition de volume.

Par des expériences originales de Schmoller et al. trouver que la répartition de Whi5 n'est pas aléatoire entre cellule mère et bud, ce qui n'est pas le cas de Sorfer et al.

Si le bud est dans un régime de croissance exponentielle $v_f = v_m + \Delta$
 $= v_m e^{kt_d}$ soit $t_d = \frac{1}{k} \text{Log} \left(1 + \frac{\Delta}{v_m} \right)$
 Ces idées ont été appliquées à d'autres cellules : bactéries (Angeles et al) ou de cellules animales (Zakharov et al). Voir la revue de Xie et al. la protéine diluée est Bb netenolabine

III Modèles de régulation de la taille des cellules Amin et al

1. Volume de la cellule à la division

L'idée est qu'une cellule a un volume cible qu'elle souhaite atteindre pour se diviser. Pour un size $v_a = \text{cte}$, $v_a = v_m + \Delta$ pour un adder et pour un timer $v_a = v_m e^{kt_a}$. Par souci de simplicité nous supposons que la croissance est exponentielle. La cellule ne se divise pas exactement lorsqu'elle atteint le volume v_a mais à un volume v_d qui correspond au volume $v_a +$ une erreur ou du bruit. La cellule se divise alors en deux cellules soit de même taille si la division est symétrique soit de volumes inégaux si la division n'est pas symétrique.

A. Amin et ses collaborateurs généralisent ce problème en considérant que le volume cible est $v_a = f(v_m)$. Le temps de division cible est alors tel que $e^{kt_a} v_m = v_a$, soit $t_a = \frac{1}{k} \text{Log} \frac{v_a}{v_m}$. A cause des fluctuations, la cellule se divise à un volume v_d en k peu v_m différent de v_a et la durée du cycle est $t_d = \frac{1}{k} \text{Log} \frac{v_d}{v_m}$. Le volume de la cellule à la génération suivante est $v_m' = \frac{v_d}{2}$ si la division est symétrique. La source de bruit peut être v_a , t_d , k ou l'asymétrie de la division. L'idée la plus simple est alors de supposer que le bruit est une "erreur" sur v_a : $v_d = v_a + \xi$. Si la taille

à la naissance est fixée et si la distribution de bruit est Gaussienne, la distribution du volume v_d est aussi Gaussienne. Nous supposons ici que le bruit ξ_0 n'est pas corrélié entre les générations et donc qu'il n'est pas corrélié avec le volume à la naissance de la cellule qui dépend du bruit dans les générations précédentes.

Cadot 2-3

Une autre source de bruit est le temps de division $t_d = \frac{1}{k} \log \left[\frac{v_n}{v_0} \right] + \xi_t$, pour $t_d = t_a + \xi_t$.

On suppose aussi que le bruit est Gaussien et décorrélé entre les générations. Si on fixe le volume à la naissance, le temps de division $t_d = \log \frac{v_d}{v_0} \frac{1}{k}$ a une distribution normale. Le volume à la division a donc v_n une distribution log normale. Au moins pour les bactéries E. coli et pour la levure de boulanger la distribution de volume correspond mieux à une distribution log normale. Je vais utiliser ici le bruit sur le temps mais le bruit sur le volume ou le taux de division ont aussi été traités.

Pour traiter simultanément tous les modes de division (addition temps ou taille mesurés), A. Amir introduit un modèle plus général pour le volume cible

$v_a = f(v_n) = \frac{1}{2} v_m^{1-\alpha} v_0^\alpha$. Si $\alpha=0$ ce modèle correspond à un timer $v_a = e^{k t_a} v_m = \frac{1}{2} v_m$. Si $\alpha=1$ $v_a = \frac{1}{2} v_0$ est indépendant du volume à la naissance et cela correspond à un sizer. Les autres valeurs de α intermédiaires sont donc des comportements intermédiaires. des articles expérimentaux de Campos (bactéries) Eun arches et Sofia (levures) qui proposent un mécanisme par addition de volume sont bien décrits par un exponent $\alpha = 1/2$.

Si la régulation est assez stricte on peut tenir compte de la valeur moyenne $\langle v_n \rangle \approx v_0^{(3)}$ $f(v_n) = f(\langle v_n \rangle) + v_n - \langle v_n \rangle$
 $f'(v_n) \approx f'(v_0) + f''(v_0) (v_n - v_0)$. Or $f(v_0) = \frac{1}{2} v_0$ et $f'(v_0) = \frac{1}{2} (1-\alpha)$. Ceci donne $f(v_n) = \frac{1}{2} v_0 + \frac{1}{2} (1-\alpha) (v_n - v_0)$. Si $\alpha=1$ on retrouve le comportement de sizer et si $\alpha=0$ le comportement de timer. Si $\alpha = \frac{1}{2}$ $f(v_n) = \frac{1}{2} v_0 + \frac{1}{2} v_n$ ce qui est bien le comportement de "add²" avec $\Delta = v_0$.

Nous décrivons la cellule par la variable $x = \text{Log} \frac{V}{V_0}$. Le volume à la division est $N_d = N_n e^{kx} = N_0 e^{kx} (t_d = \xi_t + t_0)$

Soit $x_d = x_n + k\xi_t = \text{Log} \left[\frac{f(V_n)}{V_0} \right] + k\xi_t$ et on

rejetant $x_d = \text{Log} 2 + (1-\alpha)x_n + k\xi_t$

Si l'on étudie x à la naissance pour les générations i et $i+1$

$x_{i+1} = (1-\alpha)x_i + k\xi_t^i$. On trouve ainsi une équation de différences discrète. (Nous avons supposé la division parfaitement synchronisée)

En calculant par récurrence $x_i = x_0 (1-\alpha)^i + \sum_{j=0}^{i-1} (1-\alpha)^{i-j-1} (k\xi_t^j)$

Si nous étudions une cellule après de nombreux j^o divisions

le premier terme décroît vers zéro et $\langle x_i \rangle = 0$ car pour tous j

$\langle \xi_t^j \rangle = 0$. On calcule la variance $\sigma_x^2 = \sum_{j=0}^{i-1} [1-\alpha]^{2(i-j-1)} k^2 \sigma_\xi^2$

où $\sigma_\xi^2 = \langle \xi_t^2 \rangle$ est la variance du j^o bruit. On calcule la somme de la série géométrique en l'étendant à $i = +\infty$

$$\sigma_x^2 = (k\sigma_\xi)^2 \frac{1}{1-(1-\alpha)^2} = (k\sigma_\xi)^2 \frac{1}{\alpha(2-\alpha)}$$

que la distribution de x est normale. La distribution de N_n/V_0

log-normale $\langle N_n \rangle = N_0 \exp\left(\frac{(k\sigma_\xi)^2}{\alpha(2-\alpha)}\right)$ et $\langle N_n^2 \rangle = \exp\left(\frac{2(k\sigma_\xi)^2}{\alpha(2-\alpha)}\right)$ soit

une variance $\sigma_v^2 = N_0^2 \exp\left[\frac{(k\sigma_\xi)^2}{\alpha(2-\alpha)}\right] \left[\exp\left[\frac{(k\sigma_\xi)^2}{\alpha(2-\alpha)}\right] - 1 \right]$ et si

$k\sigma_\xi \ll 1$ parce que la régulation du volume est stricte $\sigma_v^2 = N_0^2 \frac{(k\sigma_\xi)^2}{\alpha(2-\alpha)}$ $CV(v) = \frac{\sigma_v}{\langle v \rangle}$

Rq Si $\alpha = 0$ pour un terrain à la fois mouvant et la variance du volume divergent

En utilisant la même méthode et en supposant que le bruit est petit on peut calculer plusieurs fonctions de corrélation

$\langle x_{i+1} x_i \rangle = (1-\alpha) \sigma_x^2$ et $\langle \delta v_{i+1} \delta v_i \rangle = v_0^2 (1-\alpha) \sigma_x^2$. La

corrélation est positive; si le volume à une génération est plus grand que le volume moyen v_0 il l'est aussi à la génération suivante.

Le coefficient de variation normalisée par la fluctuation de x_i

$$CV(x_{i+1}, x_i) = \frac{\langle x_{i+1} x_i \rangle - \langle x_i \rangle^2}{\langle x_i^2 \rangle - \langle x_i \rangle^2} = 1-\alpha = CV(v_{i+1}, v_i)$$

Coefficient de variation s'annule bien pour un organe

$$(\delta v_i = v_i - v_0) \quad x = \text{Log} \frac{V}{V_0} = \text{Log} \left(1 + \frac{\delta v}{v_0} \right) = \frac{\delta v}{v_0}$$

On peut aussi calculer les fluctuations du temps de division
 $\ln t_d = \text{Log} \left[\frac{r(t)}{r_0} \right] + k t = \text{Log} 2 - \alpha t + k t$. Ce qui donne

$$\langle \ln t_d \rangle = \text{Log} 2 \text{ et } \sigma_{\ln t_d}^2 = \frac{2 \sigma_x^2}{(2-\alpha)^2} = 2\alpha \sigma_x^2 \text{ Si } \alpha=0 \text{ } \sigma_{\ln t_d}^2 = \sigma_t^2$$

Si un temps de division est plus long que la moyenne, le temps de division de la génération suivante est plus court. (sauf pour un tiers et l'effet est d'autant plus grand que α est grand, pour les souches).
 Comme attendu $\langle (t_d - t_d')^2 \rangle = \sigma_{t_d}^2$. Pour les corrélations entre 2 générations $\langle \sigma_{t_d}^{i+1} \sigma_{t_d}^i \rangle = -\frac{1}{k^2} \sigma_x^2 \alpha^2$ et $\text{CV}(t_d^i, t_d^{i+1}) = -\frac{\alpha}{k^2}$

On peut aussi calculer les corrélations croisées entre temps et volume
 $\langle \alpha \sigma_{t_d} \rangle = -\frac{\alpha \sigma_x^2}{k}$ et $\langle N_m \sigma_{t_d} \rangle = -\frac{N_0 k}{2-\alpha} \sigma_t^2$, la corrélation

est négative et si la taille à la naissance est plus grande, le temps de division est plus court. L'effet est plus grand pour un souché.
 Le coefficient de variation associé est $\text{CV}(N_m, t_d) = \frac{\langle \alpha \sigma_{t_d} \rangle}{\sigma_x \sigma_{t_d}} = -\frac{\alpha}{2}$

La mesure du coefficient de variation de toutes ces variables donne une manière quantitative de distinguer entre les modes de croissance par addition et par mesure de taille. Cela donne une autre méthode de différencier un adobe d'un souché : fonction $N_a = f(N_m)$, et fait qui il faut plusieurs générations à un adobe pour relaxer vers la taille moyenne Δ .

On peut aussi calculer la mémoire de la division $f(t) = \frac{\langle \alpha_{i+t} \alpha_i \rangle}{\sigma_x^2} = (1-\alpha)^t$. La mémoire décroît de manière exponentielle sur un temps

$$t_m = \frac{t_a}{|\text{Log}(1-\alpha)|} \quad \text{figure}$$

Ce modèle utilise une forme très particulière de la fonction $f(x)$ qui décrit bien les adobes uniquement à l'adobe linéaire autour de la moyenne $\langle x \rangle \approx N_0$. Marantam et Amen présente une étude d'un autre modèle qui décrit plus exactement l'addition de volume

Pour lequel le volume cible est $V_a = f(V_m) = cV_m + \Delta = 2(1-\alpha)V_m + \Delta$. Le modèle d'addition correspond à $\alpha = \frac{1}{2}$. $c=1$ est le modèle de mesure de taille $\alpha=1$, $c=0$ $\Delta=2V_m$. Deux types de bruits sont pris en compte un bruit sur le temps de division et un bruit sur le volume final ajouté à Δ . Le volume à la division est

$$V_d^j = f(V_m^j) e^{k\Xi_t} + \Xi_m$$

Le modèle calcule la probabilité $P_j(w)$ d'avoir un volume $V_m = v$ à la naissance $P_{j+1}(w) = \int k(v, v') P_j(v') dv'$ où le moyeu k peut être calculé explicitement.

En fait on peut dans un régime stationnaire où P_j est indépendant de j calculer la valeur moyenne directement

$\langle V_{j+1} \rangle = \frac{1}{2} \langle f(V_j) \rangle \langle e^{k\Xi_t} \rangle$ où les 2 moyennes sont découplées parce que le bruit sur le temps ne dépend pas de la croissance et donc de la valeur à la naissance

$$\langle v \rangle = \frac{1}{2} [c \langle v \rangle + \Delta] \langle e^{k\Xi_t} \rangle$$

Pour une distribution Gaussienne $\langle e^{k\Xi_t} \rangle = e^{\frac{k^2 \sigma_t^2}{2}}$ ou $\sigma_t^2 = \langle \Xi_t^2 \rangle$

$$\langle v \rangle = \frac{\Delta \langle e^{k\Xi_t} \rangle}{2 - c \langle e^{k\Xi_t} \rangle} \quad \text{Pour E. coli } \sigma_t k \approx 0,2$$

Le volume pourrait diverger si $c e^{\frac{k^2 \sigma_t^2}{2}} = 2$. Il faudrait aussi tenir compte du fait que la distribution de Ξ_t n'est pas exactement Gaussienne sinon $t_d = t_d + \Xi_t$ pourrait devenir négatif. On peut utiliser la même méthode calculer tous les moments $\langle v^n \rangle$ et on trouve que pour c et k donnés la moyenne $\langle v^n \rangle$ diverge si k est trop grand, ce qui signifie que la distribution $P(v)$ est une loi de puissance $P(v) \sim \frac{1}{v^{1+\beta}}$ $\beta = \frac{2 \log 2 - \log c}{(k \sigma_t)^2}$. Cependant cet effet

n'est pas très important en pratique. Pour E. coli $k \sigma_t = 0,2$ et $c=1$ $\beta = 34,7$. **Figure**. L'article introduit aussi une asymétrie de division telle que le volume de la cellule fille à la division est $V_f = r V_m$ où V_m est le volume de la cellule mère.

2. Fluctuations du volume à la division

L'article sur les bactéries de Campos et al.

discute les fluctuations du volume juste après la division en prenant en compte les fluctuations de la symétrie de la division et celles de Δ

$$v_{i+1} = \left(\frac{\varepsilon_i + 1}{2}\right) (v_i + \Delta + \eta_i) \text{ où } \varepsilon \text{ et } \eta \text{ sont des bruits non corrélés}$$

et non corrélés à v_i que nous supposons Gaussiens. On pose $v_i = \Delta + u_i$

$$u_{i+1} = \left(\frac{\varepsilon_i + 1}{2}\right) u_i + \Delta \varepsilon_i + \eta_i \left(\frac{\varepsilon_i + 1}{2}\right) \text{ La valeur moyenne de}$$

cette équation donne $\langle u_{i+1} \rangle = \frac{1}{2} \langle u_i \rangle$ et $\langle u_i \rangle$ tend vers zéro la valeur moyenne du cas donne

$$\langle u_{i+1}^2 \rangle = \langle u_i^2 \rangle \left(\frac{1}{4} + \langle \varepsilon^2 \rangle\right) + 4\Delta^2 \langle \varepsilon^2 \rangle + \langle \eta^2 \rangle \left[\langle \varepsilon^2 \rangle + \frac{1}{4}\right] \text{ où}$$

nous avons supposé que $\frac{1}{4} \langle u_i \rangle = 0$. Si on a atteint le régime stationnaire $\langle u_{i+1}^2 \rangle = \langle u_i^2 \rangle$ et

$$\langle u^2 \rangle = \frac{1}{3 - 4\sigma^2} \left[16\Delta^2\sigma^4 + \sigma_\eta^2 (4\sigma^2 + 1) \right] \text{ où } \sigma^2 = \langle \varepsilon^2 \rangle \text{ et } \sigma_\eta^2 = \langle \eta^2 \rangle$$

L'article calcule numériquement la probabilité de distribution de volume et la compare avec expériences

III Croissance d'une population

Nous allons maintenant discuter la croissance d'une population dont les générations ne sont pas corrélées. Il a été montré dans les années 60 par Powell que même dans le cas où les générations ne sont pas corrélées (ce qui n'est pas le cas dans le modèle d'addition de volume) le taux de croissance de la population n'est pas relié de manière évidente à la probabilité de la cellule de se diviser à un âge τ . Le raison est que pour qu'une cellule puisse se diviser à un âge τ il faut qu'elle ne se soit pas divisée avant.

La figure de la descendance d'une population montre les types de cellules, les cellules ancêtres avant la même génération et les cellules de la dernière génération. Si à chaque division chaque cellule donne ν (=2) cellule à la même génération il y a $N_f = \nu^n$ cellules et en remontant sur tous les ancêtres il y a $N_a = \frac{\nu^n - 1}{\nu - 1}$ cellules $N_a = \frac{N_f}{\nu - 1}$

Si nous caractérisons une cellule par son âge τ , il y a

- 3 façons de définir la probabilité $f(\tau)$ de se diviser à un âge τ
- en moyennant sur la population $f(\tau)$
 - en considérant les ancêtres $f_1(\tau)$
 - en étudiant la dernière génération à un instant t . $f_2(\tau)$

On pourrait aussi définir cette probabilité le long d'une lignée. Si les cellules ne sont pas corréllées, on retrouve $f(\tau)$. En moyennant sur les deux types de cellules $f(\tau) = \frac{N_2 f_1 + N_1 f_2}{N_2 + N_1} = \frac{f_1 + (v-1) f_2}{v}$

Nous supposons que la population croît exponentiellement $N(t) = N_0 e^{\lambda t}$
 Pour qu'une cellule donnée se divise à l'âge τ il faut qu'elle ait survécu jusqu'à l'âge τ . La probabilité pour cela est $F(\tau) = \int_0^{\tau} f(\tau) dt$ et la probabilité que la cellule se divise est $q(\tau) = \frac{1}{F(\tau)}$

Nous allons chercher la probabilité que la cellule ait un âge τ à l'instant t .
 Le nombre $n(t, \tau)$ de cellules d'âge τ à l'instant t est $n(t, \tau)$:

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial n}{\partial \tau} = -q(\tau) n$$

soit pour la distribution d'âge

Il existe une solution "stationnaire" $n(t, \tau) = N(t) g(\tau)$

$$\frac{dg}{d\tau} = -[\lambda + q(\tau)] g(\tau)$$

ce qui donne une distribution d'âge

$$g(\tau) = \frac{v \lambda}{v-1} F(\tau) e^{-\lambda \tau}$$

Lin et Amir, Japarouse et al.

intégrer par parties (2) $\int_0^{\infty} e^{-\lambda \tau} f(\tau) d\tau$

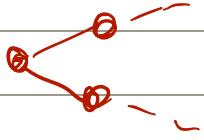
En écrivant que cette distribution est normale $\lambda = v \int_0^{\infty} e^{-\lambda \tau} f(\tau) d\tau$
 O.E Powell (1956) *. Cette équation donne le λ pour de croissance de la population en fonction de $f(\tau)$. La distribution $f_1(\tau)$ des cellules dans l'arbre est $f_1(\tau) = \frac{1}{v} q(\tau) g(\tau) = \lambda f(\tau) e^{-\lambda \tau}$ ($v=2$) et $f_2(\tau) = \lambda (1 - e^{-\lambda \tau}) f(\tau)$. Comme cela est discuté dans l'article de Lin et Amir, la formule de Powell est vraie en utilisant $f(\tau)$.

Rq. la distribution le long d'une lignée $f_2(\tau)$ est égale à la distribution $f(\tau)$ uniquement si les générations consécutives ne sont pas corréllées mais cela n'est vrai que si $\alpha=0$ (sans pas de régulation de volume). S'il n'y a pas de fluctuations du taux de croissance individuel le Lin et Amir donnent l'argument suivant. Le volume croît comme $V = V_0 e^{\lambda t}$ car chaque cellule croît avec un taux λ . Si le nombre de cellules est $N(t) = N_0 e^{\lambda t}$ le volume moyen/cellule est $\bar{v} = \frac{N(t)}{V(t)} \sim e^{(\lambda - k)t}$ et si le volume

est réglée et doit être constant soit $\lambda = h$. Le taux de croissance de la population n'est donc différent de h que s'il y a fluctuations du taux de croissance des individus *figure*

* Rq Dérivation simple de l'équation de Powell.

Amur



$$e^{\lambda t} = \int dt e^{+\lambda(t-\tau)} f(\tau) dt$$

(1) La durée de l'expérience Sh est plus longue que le temps de doublement du volume. Les cellules ont donc augmenté la durée de cycle cellulaire afin d'ajuster le rapport $S = \frac{A}{v}$
demande

Archées = 3^{ème} branche de l'arbre phylogénétique, pas de noyau et pas d'organelles. Mécanisme de transcription et traduction semblable aux eucaryotes (métabolisme aussi) C. Woese 1977

(2) v_0 est un point fixe stable de cette application